

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication:

**0 415 850 A1**

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: **90402401.5**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup>: **C07D 333/38, A61K 31/38**

(22) Date de dépôt: **31.08.90**

(30) Priorité: **01.09.89 FR 8911475**

(43) Date de publication de la demande:  
**06.03.91 Bulletin 91/10**

(84) Etats contractants désignés:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**

(71) Demandeur: **ADIR ET COMPAGNIE**  
**1 rue Carle Hébert**  
**F-92415 Courbevoie Cédex(FR)**

(72) Inventeur: **Wierzbicki, Michel**  
**32 rue Lucien Voilin**  
**F-92800 Puteaux(FR)**  
Inventeur: **Bonnet, Jacqueline**  
**194 bld Bineau**  
**F-92200 Neuilly sur Seine(FR)**  
Inventeur: **Brisset, Martine**  
**6 Place de l'Ancienne Boucherie**  
**F-14000 Caen(FR)**  
Inventeur: **Tsouderos, Yannis**  
**80 Ellysée II**  
**F-78170 La Celle Saint Cloud(FR)**

(74) Mandataire: **Reverbori, Marcelle**  
**1, rue Carle Hébert**  
**F-92415 Courbevoie Cédex(FR)**

(54) Nouveaux sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les renfermant.

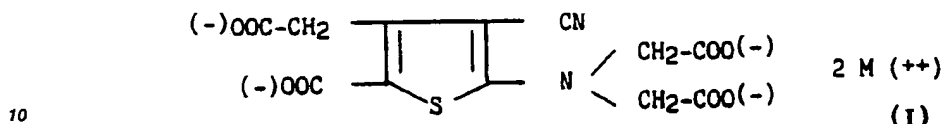
(57) Nouveaux sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, utilisables en thérapeutique notamment dans le traitement des maladies osseuses, du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

**EP 0 415 850 A1**

**NOUVEAUX SELS DE METAUX BIVALENTS DE L'ACIDE N, N-DI(CARBOXYMÉTHYL)AMINO-2 CYANO-3 CARBOXYMÉTHYL-4 CARBOXY-5 THIOPHÈNE, LEUR PROCÉDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES LES RENFERMANT**

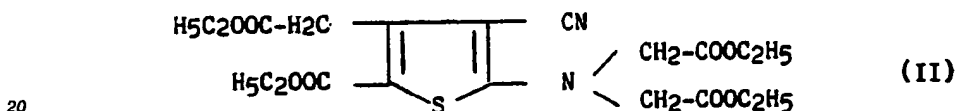
La présente invention a pour objet de nouveaux sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques les refermant.

Elle concerne donc les sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène de formule générale I :



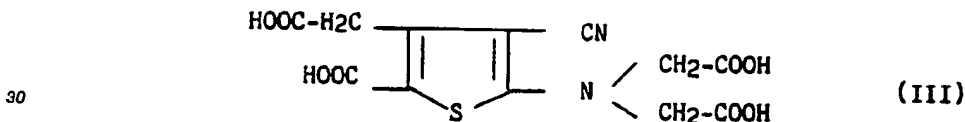
dans laquelle M représente un métal bivalent tel que strontium, calcium ou magnésium.

La présente invention a également pour objet le procédé de préparation des sels de formule générale I caractérisé en ce que : l'on utilise comme matière première le tétraester de formule II :

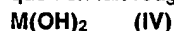


lequel est :

a) soit chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III :

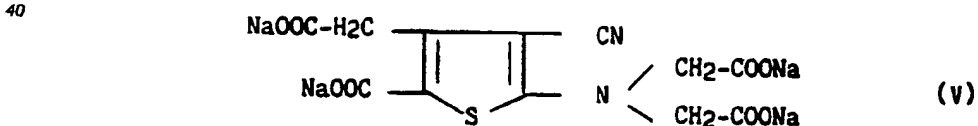


que l'on fait réagir, en milieu aqueux, avec l'hydroxyde de formule générale (IV) :

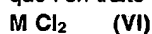


dans laquelle M a la signification précédemment définie;

b) soit chauffé à reflux dans un mélange 50/50 en volume d'une solution normale de soude et d'éthanol afin d'obtenir, après distillation des solvants, le sel tétrasodique de formule V



que l'on traite par une solution aqueuse de chlorure de formule VI :



dans laquelle M a la signification précédemment définie ;

c) soit chauffé à reflux, en milieu hydroalcoolique, avec l'hydroxyde de formule générale IV précédemment définie.

Ces trois méthodes ne sont en fait que les variantes d'un même procédé qui consiste à préparer les sels de formule I à partir du tétraester de formule II soit directement (cas C) soit en isolant intermédiaire-

ment le tétracide de formule III (cas a) ou le sel tétrasodique de formule V (cas b).

La matière première de formule II est décrite dans la littérature (cf. M. Wierzbicki et al. Bull. Soc. Chim. (1975) pages 1786-92).

L'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène de formule III est un produit nouveau qui peut être utilisé comme matière première dans l'industrie chimique et pharmaceutique, notamment dans la synthèse des sels de métaux bivalents de formule I. Il est donc, à ce titre, inclus dans la présente invention.

Les sels de métaux bivalents de formule I possèdent des propriétés pharmacologiques et thérapeutiques intéressantes, notamment des propriétés anti-ostéoporotiques remarquables, qui, de ce fait, permettent leur utilisation comme médicament notamment dans le traitement des maladies osseuses. Ils peuvent également être utilisés dans le traitement du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

Il est connu, de l'état antérieur de la technique que certains sels de métaux bivalents sont utilisables en thérapeutique notamment dans le traitement des maladies osseuses. Par exemple, certaines publications de la littérature, notamment Gastineau, Poc. Staff. Meetings Mayo Clinic 35, 105-11 (1960); Skoryna, Can. Med. Assoc. 125 (7), 702-12 (1981), Skoryna, Trace Subst. Environ. Health 18, 3-23 (1984) - font état de l'activité des lactate, gluconate et carbonate de strontium dans le traitement de l'ostéoporose.

Les sels de métaux bivalents de la présente invention, outre le fait d'être nouveau vis à vis des sels préalablement cités, présentent par rapport à ces derniers, des avantages surprenants, notamment une meilleure biodisponibilité, ce qui permet d'administrer des doses chimiques moindres lors du traitement de l'ostéoporose.

La présente invention a également pour objet les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif un des sels de formule I, mélangé ou associé à un excipient pharmaceutique approprié, comme par exemple, l'eau distillée, le glucose, le lactose, l'amidon, le talc, l'éthyl cellulose, le stéarate de magnésium ou le beurre de cacao.

Les compositions pharmaceutiques ainsi obtenues se présentent généralement sous forme dosée et peuvent contenir de 200 à 300 mg de principe actif. Elles peuvent revêtir la forme de comprimés, dragées, gélules, solutions buvables, solutions injectables ou suppositoires, et être, selon les cas, administrées par voie orale, rectale ou parentérale à la dose de 200 à 300 mg 2 à 4 fois par jour.

Les exemples suivants illustrent l'invention.

#### Exemple 1 :

Synthèse du sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène :

#### a) première méthode :

1 mole (454,5 g) de tétraester éthylique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène est portée à reflux dans un mélange de 4 litres d'éthanol, 5 l d'une solution normale de soude et 4 litres d'eau, pendant environ 3 heures.

L'alcool est ensuite distillé ; le milieu aqueux, refroidi est additionné à 1.250 ml de solution 4N d'HCl, et le tout est précipité sur 30 litres d'acétone. On filtre le chlorure de sodium, distille l'acétone et traite la solution aqueuse par de la résine sulfonique régénérée en cycle ( $H^{+}$ ) jusqu'à disparition du sodium dans la solution. On évapore à sec et recristallise le résidu, dans l'éther éthylique puis le tétrahydrofurane ou l'acétone. On obtient ainsi l'acide pur, éventuellement cristallisé avec le solvant (26 % de solvant dans le cas du tétrahydrofurane et 11 % dans le cas de l'acétone) et correspondant à 240 g d'acide pur (rendement : 70 %).

On additionne dans 660 ml d'eau, l'équivalent solvaté de 34,2 g (0,1 mole) d'acide. On distille le solvant organique sous vide à 20° C. A la solution aqueuse restante on ajoute 53,14 g d'hydroxyde de strontium,  $8H_2O$ . On filtre, laisse cristalliser pendant 24 à 48 heures, puis filtre.

On obtient ainsi l'octahydrate du sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl) amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, lequel, par séchage sous courant d'air sec donne l'heptahydrate.

Après séchage de ce dernier, sous pression réduite (10 mm) à 55° C, on obtient le tétrahydrate correspondant.

L'acide libre peut également être recristallisé directement avec l'éther éthylique. Dans ce cas, il cristallise avec 4 % d'éther.

Les caractéristiques physiques des produits ainsi préparés sont :

- **Acide (éther) :**

IR  $\nu$  (OH) : 2000 et 3700  $\text{cm}^{-1}$

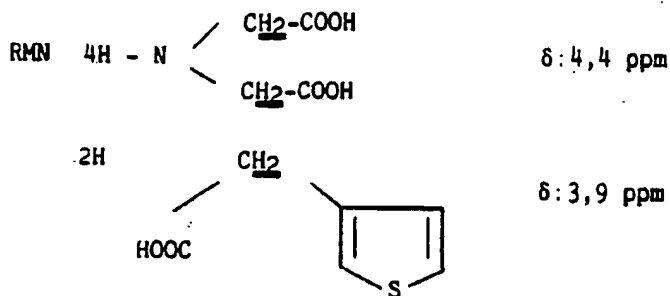
$\nu$  (CN) : 2220  $\text{cm}^{-1}$

$\nu$  (CO) : 1680 et 1720  $\text{cm}^{-1}$

10

15

20



- **octahydrate :**

IR  $\nu$  (CN) : 2206  $\text{cm}^{-1}$

- **heptahydrate :**

IR  $\nu$  (CN) : 2210  $\text{cm}^{-1}$

$\nu$  (COO<sup>-</sup>) : 1500 - 1700  $\text{cm}^{-1}$

- **tetrahydrate :**

IR  $\nu$  (CN) : 2200 et 2220  $\text{cm}^{-1}$

$\nu$  (COO<sup>-</sup>) : centrée à 1580  $\text{cm}^{-1}$

RMN 4H -  $\delta$  : 4,4 ppm

2H -  $\delta$  : 3,9 ppm

#### 35 d) Deuxième méthode

Une mole de tétraester éthylique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène est portée à reflux dans un mélange de 4 litres de soude normale et 4 litres d'éthanol pendant environ 4 heures.

On vérifie par RMN la disparition des groupements esters. Dès qu'elle est totale, on distille l'éthanol et la majorité de l'eau (jusqu'à un volume d'un litre) sous vide, au bain-marie. L'huile obtenue est précipitée dans 20 litres d'éthanol. Le sel de sodium obtenu est filtré puis séché sous vide à 50 °C.

Une mole de sel tétrasodique est dissoute dans 4 litres d'eau. La solution filtrée est ajoutée à une solution de 2 moles de chlorure de strontium dans 4 litres d'eau. Le tout est homogénéisé rapidement puis laissé au repos 24 heures.

On filtre le sel formé, qui est le sel distronique, sous forme octahydrate, de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène.

#### 50 c) Troisième méthode

On porte à reflux pendant environ une heure, un mélange de 1 mole de tétraester éthylique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, deux moles d'hydroxyde de strontium, 4 litres d'eau et 4 litres d'éthanol.

On distille ensuite l'éthanol, porte la solution aqueuse à 100 °C, filtre à chaud, lave le résidu avec quelques dizaines de ml d'eau et filtre l'octahydrate du sel distronique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, ainsi obtenu.

En opérant, comme dans la première méthode, les heptahydrate et tétrahydrate du sel distronique de

l'acide N, N-di(carboxyméthyl) amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène ont été préparés à partir de l'octahydrate obtenu selon les deuxième et troisième méthodes ci-dessus

## 5 Exemple 2

### Etude pharmacologique

10

#### a) Propriétés anti-résorbantes

Des propriétés anti-résorbantes osseuses ont été mises en évidence sur les calvaria de souris selon un modèle inspiré de la méthode décrite par REYNOLDS et DINGLE - A sensitive in vitro method for studying the induction and inhibition of bone resorption, Calc. Tiss. Res., 4, 339-349 (1970).

En bref, le relargage du  $\text{Ca}^{45}$  préalablement incorporé à l'os par injection sous-cutanée à l'animal, est mesuré au bout de 48 heures de culture des calvaria en présence ou non du principe actif.

Ainsi, en utilisant le sel distrontique heptahydrate de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, préparé selon l'exemple 1, dans l'évaluation de la résorption osseuse sur calvaria de souris, on a obtenu les résultats suivants :

| Concentration M  |               | n  | Témoin           | Traité           | Signification statistique | % variation        |
|--|---------------|----|------------------|------------------|---------------------------|--------------------|
| Sel  | Sr            |    |                  |                  |                           |                    |
| $5.10^{-5}$  | $10^{-4}$     | 15 | $11,22 \pm 0,33$ | $11,00 \pm 0,26$ | NS                        | - 1,4 % $\pm$ 2,3  |
| $10^{-4}$  | $2.10^{-4}$   | 36 | $11,63 \pm 0,26$ | $10,96 \pm 0,20$ | **                        | - 5,0 % $\pm$ 1,6  |
| $5.10^{-4}$  | $10^{-3}$     | 13 | $13,25 \pm 0,26$ | $10,95 \pm 0,21$ | ***                       | - 17,1 % $\pm$ 1,7 |
| $8.10^{-4}$  | $1,6.10^{-3}$ | 14 | $11,86 \pm 0,44$ | $9,35 \pm 0,31$  | ***                       | - 20,9 % $\pm$ 1,6 |
| $10^{-3}$  | $2.10^{-3}$   | 14 | $14,38 \pm 0,39$ | $10,30 \pm 0,34$ | ***                       | - 28,1 % $\pm$ 2,0 |
| Sel = sel distrontique heptahydrate de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène |               |    |                  |                  |                           |                    |
| n = nombre de calvaria/lot   |               |    |                  |                  |                           |                    |
| moyenne $\pm$ erreur standard  |               |    |                  |                  |                           |                    |
| comparaison statistique par test de t pour séries appariées NS : $P > 0,05$ ; * : $P < 0,01$ ; *** : $P < 0,001$         |               |    |                  |                  |                           |                    |

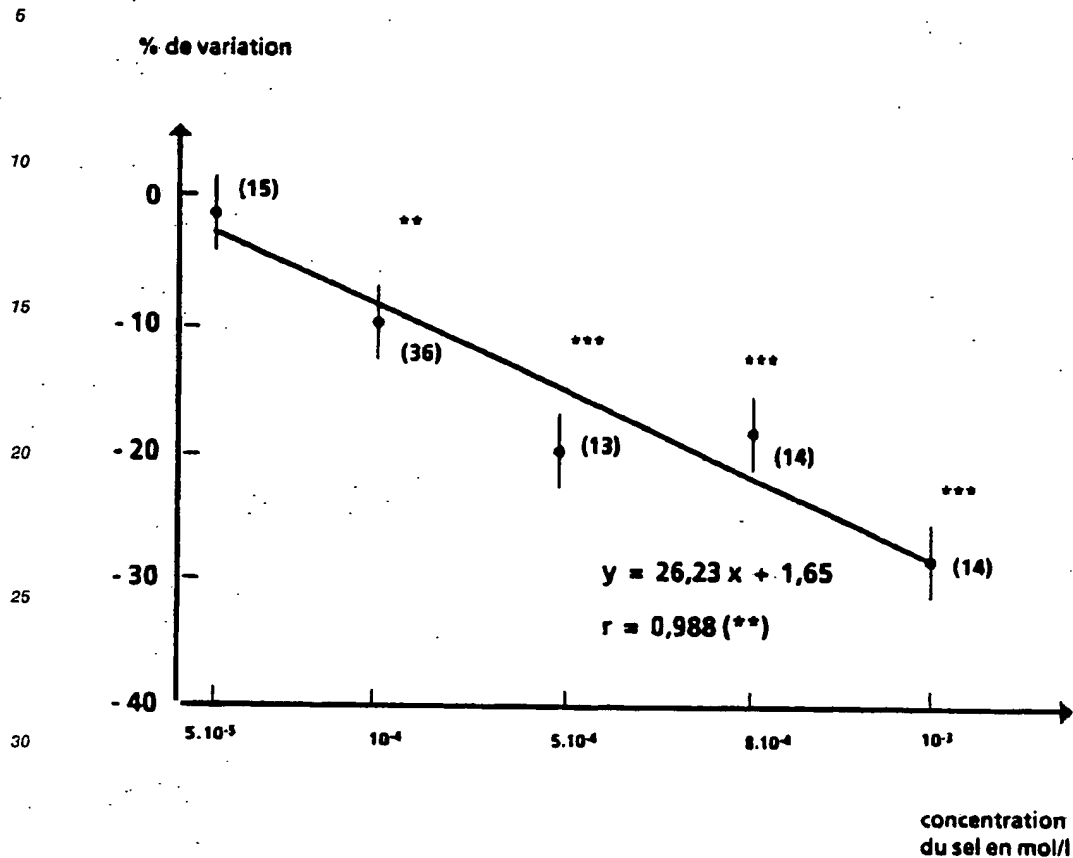
Ces résultats se traduisent par la courbe ci-après :

45

50

55

**ACTIVITE DUDIT SEL SUR LA RESORPTION OSSEUSE BASALE IN VITRO  
(calvaria de souris)**



( ) nombre de calvaria étudiés

moyenne  $\pm$  erreur standard

comparaison statistique par test de t pour séries appariées

NS :  $P > 0,01$  ; \*\* :  $P < 0,01$  ; \*\*\* :  $P < 0,001$

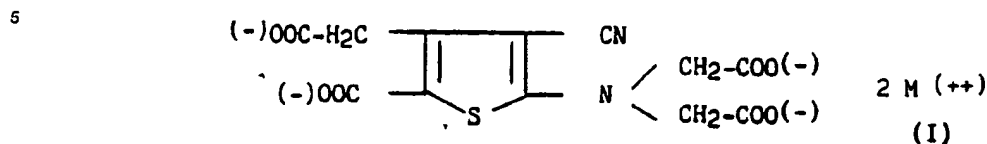
**b) Biodisponibilité**

Elle résulte de l'étude de la cinétique sérique du strontium après administration orale chez le rat du sel distrontique heptahydrate de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, préparé selon l'exemple 1.

Après administration orale unique de 50 mg/kg (en équivalent strontium) de sel distrontique heptahydrate de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène, le strontium est absorbé avec une biodisponibilité absolue de 36,3 % ; cette dernière étant calculée à partir de celle (admise comme étant de 100 %) du chlorure de strontium par voie IV.

## Revendications

1- Les sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène de formule générale I :

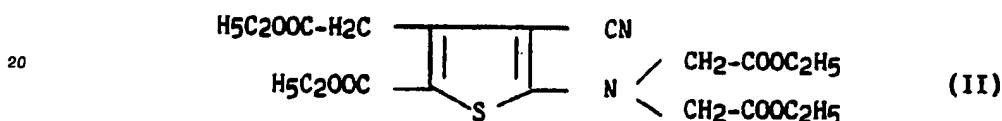


dans laquelle M représente un métal bivalent tel que strontium, calcium ou magnésium.

2. Le sel distronique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène sous forme d'octahydrate, d'heptahydrate et de tétrahydrate.

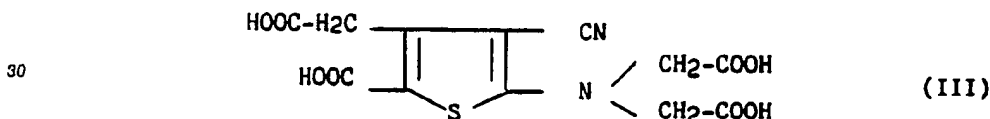
16 3. L'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène.

4. Le procédé de préparation des sels de métaux bivalents de la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première le tétraester de formule II :



lequel est :

25 a) soit chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III :

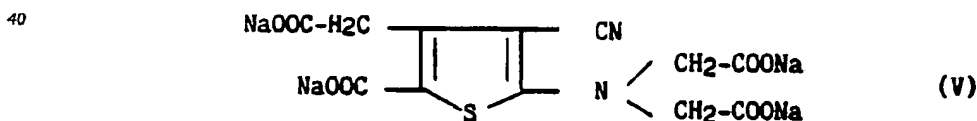


que l'on fait réagir, en milieu aqueux, avec l'hydroxyde de formule générale (IV) :

35  $M(OH)_2$  (IV)

dans laquelle M a la signification définie dans la revendication 1 :

b) soit chauffé à reflux dans un mélange 50/50 en volume d'une solution normale de soude et d'éthanol afin d'obtenir, après distillation des solvants, le sel tétrasodique de formule V



que l'on traite par une solution aqueuse de chlorure de formule VI :

$$\text{M Cl}_2 \quad (\text{VI})$$

dans laquelle M a la signification définie dans la revendication 1 ;

c) soit chauffé à reflux, en milieu hydroalcoolique, avec l'hydroxyde de formule générale IV précédemment définie.

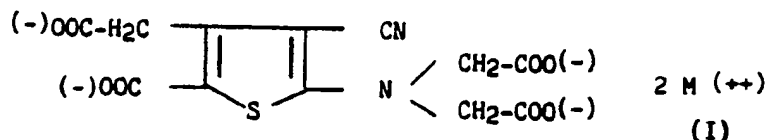
5. Les compositions pharmaceutiques contenant, comme principe actif, un sel de la revendication 1, avec des excipients pharmaceutiques appropriés.

6. Les compositions pharmaceutiques contenant comme principe actif, le sel de la revendication 2, avec des excipients pharmaceutiques appropriés.

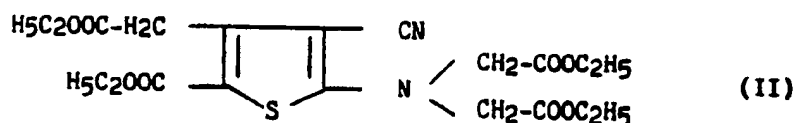
55 7. Les compositions pharmaceutiques selon les revendications 5 et 6, présentées sous une forme convenant notamment pour le traitement des maladies osseuses, du vieillissement cutané et vasculaire, des affections hépatiques et des affections dentaires.

Revendications pour l'Etat contractant suivant: GR

1- Le procédé de préparation des sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène de formule générale I :

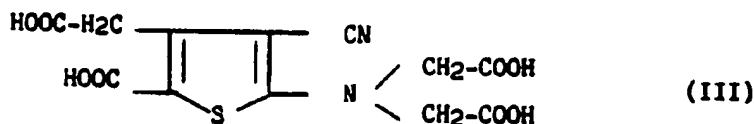


dans laquelle M représente un métal bivalent tel que strontium, calcium ou magnésium, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première le tétraester de formule II :



lequel est :

a) soit chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III :

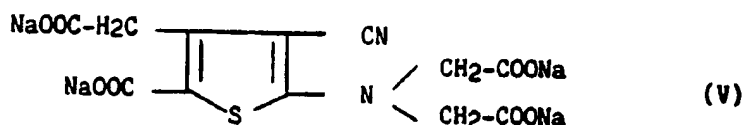


que l'on fait réagir, en milieu aqueux, avec l'hydroxyde de formule générale (IV) :

$\text{M}(\text{OH})_2$  (IV)

dans laquelle M a la signification définie précédemment ;

b) soit chauffé à reflux dans un mélange 50/50 en volume d'une solution normale de soude et d'éthanol afin d'obtenir, après distillation des solvants, le sel tétrasodique de formule V



que l'on traite par une solution aqueuse de chlorure de formule VI :

$\text{M Cl}_2$  (VI)

dans laquelle M a la signification définie précédemment ;

c) soit chauffé à reflux, en milieu hydroalcoolique avec l'hydroxyde de formule générale IV précédemment définie.

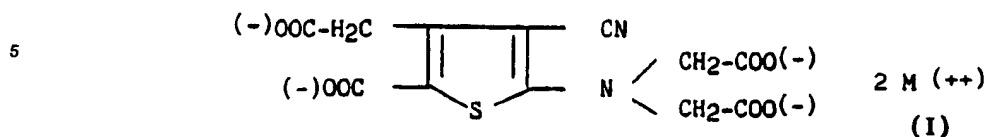
2. Le procédé selon la revendication 1, pour préparer le sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)-amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène sous forme d'octahydrate, d'heptahydrate et de tétrahydrate.

3. Le procédé de préparation de l'acide N, N-di(carboxyméthyl) amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène caractérisé en ce que : le tétraester de formule II définie dans la revendication 1, est chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique, puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III définie dans la revendication 1, lequel acide est un produit nouveau utilisé comme intermédiaire de synthèse pour préparer, selon les revendications 1 et 2, les sels de formule I définie dans la revendication 1.

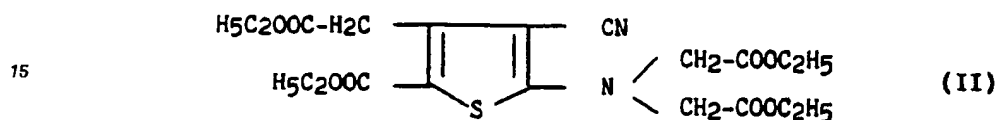
Revendications pour l'Etat contractant suivant: ES



1- Le procédé de préparation des sels de métaux bivalents de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène de formule générale I :

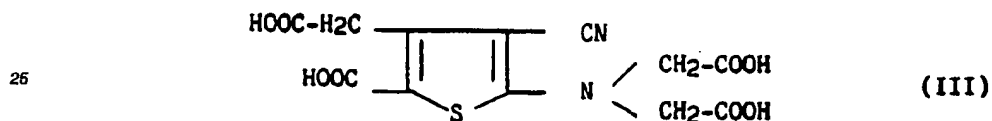


10 dans laquelle M représente un métal bivalent tel que strontium, calcium ou magnésium, caractérisé en ce que l'on utilise comme matière première le tétraester de formule II :



lequel est :

20 a) soit chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III :

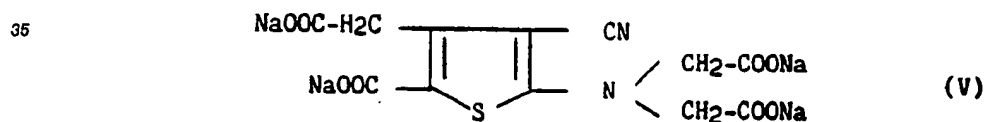


que l'on fait réagir, en milieu aqueux, avec l'hydroxyde de formule générale (IV) :

30  $\text{M}(\text{OH})_2$  (IV)

dans laquelle M a la signification définie précédemment ;

b) soit chauffé à reflux dans un mélange 50/50 en volume d'une solution normale de soude et d'éthanol afin d'obtenir, après distillation des solvants, le sel tétrasodique de formule V



40 que l'on traite par une solution aqueuse de chlorure de formule VI :

$\text{M Cl}_2$  (VI)

dans laquelle M a la signification définie précédemment ;

45 c) soit chauffé à reflux, en milieu hydroalcoolique, avec l'hydroxyde de formule générale IV précédemment définie.

2. Le procédé selon la revendication 1, pour préparer le sel distrontique de l'acide N, N-di(carboxyméthyl)-amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène sous forme d'octahydrate, d'heptahydrate et de tétrahydrate.

3. Le procédé de préparation de l'acide N, N-di(carboxyméthyl) amino-2 cyano-3 carboxyméthyl-4 carboxy-5 thiophène caractérisé en ce que : le tétraester de formule II définie dans la revendication 1, est chauffé à reflux, en présence de soude, en milieu hydroalcoolique, puis hydrolysé en milieu acide pour donner l'acide de formule III définie dans la revendication 1, lequel acide est un produit nouveau utilisé comme intermédiaire de synthèse pour préparer, selon les revendications 1 et 2, les sels de formule I définie dans la revendication 1.



Office européen  
des brevets

## RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numéro de la demande

EP 90 40 2401

| DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS  |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Catégorie  | Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes   | Revendication concernée                                 | CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)       |
| D,A  | BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, vol. 7-8, partie 2, 1975, pages 1786-1792, Masson; M. WIERZ-BICKI et al.: "Réactivité des amino-2 thiophènes. Application à la synthèse de quelques thiéno[2,3-b]pyrroles"<br>* Page 1786, colonne 1, formule 3; page 1787, colonne 1, paragraphe 2; page 1789, colonne 2, paragraphe 2; page 1790, tableau V *<br><br>----- | 1,3   | C 07 D 333/38<br>A 61 K 31/38              |
|  |   |   | DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5) |
|  |   |   | C 07 D 333/00<br>A 61 K 31/00              |
| Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications  |   |   |  |
| Lieu de la recherche<br><br>La Haye  |   | Date d'achèvement de la recherche<br><br>15 novembre 90 | Examineur<br><br>CHOULY J.                 |
| <div>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</div> <div><div>X: particulièrement pertinent à lui seul<br/>Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie<br/>A: arrière-plan technologique<br/>O: divulgation non-écrite<br/>P: document intercalaire<br/>T: théorie ou principe à la base de l'invention</div><div>E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date<br/>D: cité dans la demande<br/>L: cité pour d'autres raisons<br/>-----<br/>&amp;: membre de la même famille, document correspondant</div></div> |   |   |  |